



## DNW-18007 の概要

課題番号 : DNW-18007

課題名 : 新規フラボノイド誘導体の標的分子同定と有効性の確認

主任研究者 (Principal Investigator) :

溝上 敦 (国立大学法人金沢大学医薬保健研究域医学系)

課題番号 DNW-18007 では、アンドロゲンによる増殖促進を阻害し、かつアンドロゲン受容体の splicing variant である AR $\Delta$ LBD (ligand binding domain)の活性も阻害する新規フラボノイド誘導体の標的分子同定に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

ドセタキセル、カバジタキセル耐性の前立腺癌細胞に対しても細胞死を誘導できる新規フラボノイド誘導体の創薬標的を同定し、この標的を阻害することで従来の治療に抵抗性の前立腺癌に細胞死を誘導する。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

タキサンを含む、従来の治療に抵抗性の前立腺癌に細胞死を誘導する低分子化合物。

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

1)これまで PI により、2 種のフラボノイド誘導体が、*in vitro* において出発化合物より低濃度でもアンドロゲンによる増殖促進を阻害し、かつ AR $\Delta$ LBD の活性も阻害すること、アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞でもアポトーシスを誘導し、ドセタキセル、カバジタキセル耐性の前立腺癌細胞に対しても同様の低濃度で抗腫瘍効果を有すること、上記 2 種類の誘導体の作用機序はアンドロゲン受容体の発現抑制と G2/M で細胞周期を止め、アポトーシスを誘導していることを明らかにしてきた。これらの結果よりこの化合物の標的は、去勢療法抵抗性前立腺癌の中でも比較的早い段階から抗癌剤耐性となった前立腺癌を含めて広範囲に使用できる治療薬の標的となる可能性がある。

- 最終目標 :

Cell-based のスクリーニングで得られたリード化合物を基に構造展開を実施する。活性、物性が改善された化合物を用いて標的蛋白質を同定する。この標的蛋白質が抗癌剤耐性となった前立腺癌の治療標的として妥当であることを確認する。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。